Aus der Medizinischen Klinik der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg
Stellvertr. Direktor : Doz. Dr. med. Grunke

Klinische Untersuchungen über die Anwendung des eiweißarmen Diphtherieserums.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät
der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Siegfried Künstler

aus Halle a. S.

Tag der Promotion 25. Juni 1936.

Carl Nieft, Buchdruckerei und Verlag, Bleicherode am Harz

1936

Referent : Doz. Dr. med. Grunke
Korreferent: Prof. Dr. med. Grund.

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit !

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Diese Dissertation ist gleichzeitig als Broschüre im Verlag Carl Nieft, Bleicherode/Harz, erschienen.

(Erfahrungen mit „eiweißarmem“ und „eiweißreichem“ Dihpthrieserum insonderheit in Hinsicht auf die Häufigkeit des Auftretens der Serumkrankheit, Nachkrankheiten, Schnelligkeit der Abstoßung der Beläge, an dem Krankenmaterial der Medizinischen Universitätsklinik Halle in den Jahren 1934 bis Januar 1936).

Die Bedeutung des von Emil v. Behring 1894 in die Therapie der Diphtherie eingeführten Diphtherieserums als spezifischen Heilmittels ist heute, wie einst, umstritten. So erklärt Zischinsky, daß die sogen. spezifische Serumtherapie praktisch die Feuerprobe nicht bestanden habe und wir heute der Diphtherie kaum weniger machtlos gegenüber ständen als die alten Ärzte des vorigen Jahrhunderts. Das scheinbare Versagen der spezifischen Serumbehandlung bei den toxischen Diphtherieformen hat schließlich wieder dazu geführt, daß die ursprüngliche skeptische Einstellung gegenüber der Wirkung des Heilserums, der dasselbe z. Zt. der Einführung z. T. begegnet ist, und die dann wieder von Bingel (dem sich Hottinger weitgehend anschloß) aufgegriffen wurde, in der letzten Zeit auch wieder von Friedberger geäußert werden konnte, indem die Serumbehandlung ganz einfach als Behandlung mit artfremdem Eiweiß aufgefaßt wurde. Dagegen schrieb schon Heubner 1895, man dürfe nicht aus dem teilweisen oder vollständigen Versagen eines Mittels gegenüber den tödlichen oder schädlichen Wirkungen des Diphtheriegiftes beim Menschen ohne weiteres den Schluß ziehen, es sei überhaupt nichts wert; denn nicht jeder Fall von Diphtherie, auch wenn er frühzeitig in Behandlung kommt, muß durch das Heilserum geheilt werden, trotzdem kann dieses ein spezifisches Mittel sein. Morawitz, Baginsky, v. Bormann und viele andere Autoren glauben an eine weitgehende Änderung der Prognose (im Sinne einer Besserung) der Diphtherie durch das Diphtherieserum und halten diese für eine spezifische Wirkung des Di-Serums. Von Bormann bewies im Tierversuch gegenüber Hottinger, der Bingels Versuche nachprüfte und bestätigte, wonach die Wirksamkeit des Di-Serums eine unspezifische ist, er bewies die überlegene heilende und lebenserhaltende Wirkung des Di-Serums: 93,2 % der Diphtherie-Serumtiere bei 79,7 % völlig gesundeten blieben am Leben, gegenüber den nur 10,1 % lebendgebliebenen der nicht behandelten Kontrollen. Zwischen diesen beiden Extremen liegen die Zahlen der mit Leerserum behandelten Tiere, von denen 37,9 % die Infektion überlebten und 11,2 % gesund

blieben. Der Autor kommt zu dem Schluß: Danach kann mit einer kaum mißzuverstehenden Eindeutigkeit behauptet werden, daß dem Di-Serum nicht nur eine beherrschende therapeutische Wirksamkeit zukommt, sondern, daß diese auch absolut spezifisch an den Antitoxingehalt des Serums gebunden ist. Baginsky konnte einen Rückgang der Letalität der Diphtherie von ca. 42 % auf ca. 13 % feststellen seit Einführung der Diphtherie-Serum-Behandlung, auch die von Dorner veröffentlichten Tabellen zeigen eine deutliche Verminderung der Sterblichkeit gegenüber den Zeiten vor der spezifischen Diphtheriebehandlung. Auch die Angaben des Statistischen Reichsamtes besagen deutlich, daß die Einführung der Heilserumbehandlung die Sterblichkeit seit 1894 herabgedrückt hat, unbeschadet der Tatsache, daß in Zeiten epidemischer Diphtherieausbreitung, in Zeiten des Anstiegs der Häufigkeit der Diphtherieerkrankungen und gleichzeitiger Zunahme der schweren Formen die Diphtheriesterblichkeit ansteigen kann (so in den letzten 7 Jahren in Europa und Amerika). Gerade in den letzten Jahren hat sich der genius epidemicus geändert und die maligne Diphtherie (auch invasive genannt), die von vielen Autoren heute als Mischinfektion aufgefaßt wird, besonders mit Streptokokken (v. Bormann), ist mehr in den Vordergrund getreten: bei dieser Form versagt oft die Heilserumbehandlung. Bei Versagern muß jedoch stets das Moment zu später Anwendung in Rechnung gestellt werden. Die Erfahrung lehrt, daß die Einspritzung des Heilserums nur Aussicht auf Erfolg hat im Frühstadium der Erkrankung, daß die Heilwirkung des Serums bei Applikation am 1. Krankheitstag 100 % ist und schon bei den am 2. Tage behandelten Fällen eine Letalität zwischen 16—18 % und von da an ein kontinuierlicher Anstieg der Letalität zu verzeichnen ist (Bie, Grunke, Agulnik, Deicher). Die Folgen der Diphtherieinfektion sind sehr verschieden und nach Kleinschmidt in erster Linie abhängig von der wechselnden natürlichen-unspezifischen Resistenz der Individuen. Sind die Abwehrkräfte der Schleimhäute intakt, so werden auch vollvirulente Keime kaum zu Krankheitserregern. Nach Kleinschmidt ist eine Resistenzschädigung der Schleimhaut (z. B. durch Rhinitis, Angina, Masern, Scharlach) die Voraussetzung für die Erkrankung.

Wird ein Mensch mit Di-Bazillen infiziert, ist er zunächst auf unspezifische Abwehrkräfte angewiesen. Später, wenn die Antitoxinbildung erfolgt ist und ein gewisses Maß erreicht hat, dann können die spezifischen Schutzkörper mithelfen. (Bazillenträger und Patienten, die latentgebliebene Di-Infektion durchgemacht haben, können von Anbeginn an Antitoxine im Blut haben). Zur Antitoxinbildung gehört Zeit, zum mindesten vergehen einige Tage. Der an schwerer

Diphtherie leidende Kranke aber stirbt, bevor es überhaupt zur Antitoxinbildung gekommen ist, sodaß Kleinschmidt sogar die Antitoxinbildung im Verlauf der Diphtherieerkrankung als ein Nebenprodukt des Heilungsvorganges ansieht, da es von der natürlichen Resistenz abhängt, ob der Patient die Erkrankung übersteht. Hottinger weist darauf hin, daß der Antitoxingehalt des Blutes im Verlauf der Krankheit sehr starke, vollständig ungesetzmäßige Schwankungen aufweist, die in keiner Weise mit den Heilungsvorgängängen in Zusammenhang zu bringen sind, sowohl Erhöhungen über den Behring-Titer (1/25 AE im ccm Blut, eine Menge, die nach Behring u. a. genügen sollte, um eine Diphtherie zu verhindern), als auch Absenkungen ohne sichtbare Ursache. Die Diphtherie kann heilen, ohne daß es zu aktiver Antitoxinbildung kommt, sie kann andererseits zum Tode führen zu einer Zeit, wo bereits reichlich Antitoxin gebildet worden ist (Kleinschmidt). Jede Antikörperbildung dauert immerhin einige Tage. Das künstliche Antitoxin bringt insofern eine Hülfe, als es zu einer Zeit, wo autochthones Antitoxin nicht vorhanden ist, im Körper noch frei kreisendes sowie noch nicht festgebundenes Toxin zu neutralisieren und neuerdings in den Körper eindringendes Toxin abzufangen vermag. Da es Zerstörtes nicht wiederherstellt, ist es in diesem Sinne kein Heil-, sondern ein Schutzmittel. Die Hauptwirkung des Serums wird stets darin zu suchen sein, daß es die Ausbildung schwerer Intoxikationserscheinungen verhindert. Die Di-Bazillen werden durch das Serum zwar nicht getötet, aber ihr Toxin wird gebunden, dadurch wird die Reaktionsfähigkeit des vorher durch die Giftwirkung geschwächten Organismus gehoben. Der Körper wird in den Stand gesetzt, seine natürlichen Schutzkräfte wieder voll in Tätigkeit treten zu lassen und nun auch die Bazillen selbst, namentlich durch Phagozyten, unschädlich zu machen.

Die unmittelbare Wirkung auf vorhandene Krankheitserscheinungen zeigt sich einmal in der mächtigen Beeinflussung des lokalen Prozesses und zweitens in der Einwirkung auf toxische Symptome. Die rasche Abstoßung der Membranen, die einer allmählichen Einschmelzung verfallen, und die sofortige Verhinderung der weiteren Ausbildung des diphtherischen Prozesses ist der wichtigste Lokalerfolg der Behandlung. (Jochmann-Hegler).

Seit der Einführung der Serumtherapie wurde nun unaufhörlich an der Verbesserung und Vervollkommnung der Seren gearbeitet. So stellte man u. a. konzentrierte Seren her, anfangs nur als sogen. „konzentrierte eiweißreiche“ Seren. In neuerer Zeit ging man dazu über „konzentrierte eiweißarme“ Seren herzustellen, denen gewisse Vorteile gegenüber anderen Serumarten zugesprochen werden. Durch die Herstellung dieser konzentrierten Seren ist es möglich geworden,

bei gleichbleibender Antitoxinmenge weniger große Serummengen einspritzen zu können. Lust hält es jedoch für fraglich, ob es zweckmäßig ist, jene hochwertigen konzentrierten Seren anzuwenden, da er dem unspezifischen Serumanteil eine große Wirksamkeit meint zusprechen zu können. Und v. Bormann zeigte im Tierversuch (konjunktivale Diphtherie), daß das native 500fache und ca. 6—8 % Eiweiß enthaltende Di-Serum eine eindeutig bessere Wirkung erkennen läßt, als das konzentrierte. Da er eine unspezifische Wirksamkeit des Serums nicht nachweisen konnte, vermutet er, daß dem Serum bei dem Reinigungsprozeß eine noch unbekannte spezifische Komponente verloren geht; Schmidt glaubt, es könne dies vielleicht etwas Hormonartiges sein!. Im allgemeinen besitzt das Di-Serum 400 — 500 I. E. im ccm., doch wird auch Serum mit 1000, 2000, ja bis 6000 und 7000 I. E. in den Handel gebracht. Zunächst leuchtet ein, daß das „konzentrierte", also 1000—2000fache, besser sein müsse, da man bei gleichbleibender Antitoxinmenge weniger Serum braucht. Und doch liegt nach Rietschel die Sache nicht so einfach. Denn im allgemeinen ist es nicht möglich, die Immunisierung der Pferde höher zu treiben, als auf 400—500 I. E. pro ccm Serum. Da das Antitoxin besonders an das Pseudoglobulin gebunden ist, so fällt man das Albumin und die Euglobuline aus und kann dadurch das Pferdeserum mit dem Pseudoglobulin oder Antitoxin anreichern. Dadurch erhält man ein Serum, das 10—12 % Eiweiß, ja bis 15—18 % enthält gegenüber 7 % Eiweiß des normalen Serums. Es ist aber nach Rietschel durchaus noch fraglich, ob diese „konzentrierten eiweißreichen" Sera Besseres leisten trotz ihres höheren Antitoxingehaltes, denn man wird verstehen, daß Resorption und Aufspaltung eines solchen „konzentrierten" Serums u. U. viel langsamer vor sich gehen kann: wir wissen, daß hoher Eiweißgehalt die Resorption verzögert. Rietschel hält die bessere Wirksamkeit derartiger Sera noch nicht für erwiesen und verwendet das 400—500 fache weiterhin.

Debré warnt vor der Konzentrierung der Seren durch Ausschaltung gewisser Eiweißfraktionen, da er meint, daß dadurch wertvolle biologische Eigenschaften verloren gehen.

Hochprozentige „konzentrierte, eiweißreiche" Sera haben infolge des hohen Eiweißgehaltes den Nachteil, daß sie fast im gleichen Prozentsatz wie das native Serum, von dem man größere Serummengen einspritzen muß, um die gleiche Antitoxinmenge zu erreichen, Serumkrankheit (Pirquet und Schick) und Anaphylaxie hervorrufen (Hunt). Wie seit langer Zeit feststeht, ist die Ursache der Serumkrankheit in den Eiweißkörpern des Pferdeserums bezw. des artfremden Serums zu erblicken, und, wie die Literaturangaben übereinstimmend beweisen,

pflegt die Serumkrankheit häufiger und stärker aufzutreten, je größere Mengen Serum (bezw. Eiweiß) dem Körper injiziert werden. Ferner steigt die Häufigkeit der Serumkrankheit bei intravenöser Injektion stark, wobei desto mehr Sofortreaktionen auftreten, je größer die Serummenge ist. Manches spricht dafür, daß das Pferdeserum seine Neigung, Serumkrankheit hervorzurufen, erst im Laufe der Immunisierung gewinnt. Tatsächlich geht mit der Immunisierung eine Vermehrung der Globuline einher, die hohe Grade erreichen kann, unter gleichzeitiger Abnahme der Albumine. Bruzello vertritt die Auffassung, daß die anaphylaktischen Erscheinungen auf die Bildung von „Reaktionskörpern" zurückzuführen sind, welch letztere das applizierte antigene Eiweiß in einen schwerlöslichen Zustand überführen sollen, ein Prozeß, der zur Folge haben kann, daß die Kapillargefäße mit den schwerlöslichen Eiweißstoffen, den Euglobulinen, verstopft werden. Die anaphylaktischen Erscheinungen wären also nach dieser Auffassung durch eine Störung der Funktion der feinsten Blutgefäße bedingt. Szilvasi meint, die Blutbeschaffenheit der zur Herstellung eines Serums dienender Pferde sei von Bedeutung. Szilvasi teilt Erfahrungen über das heftige Auftreten der Serumkrankheit nach Anwendung des von ihm angegebenen Gonorrhoe-Heilserums mit, danach zeigte sich kein Einfluß des spezifischen Gewichtes und des Eiweißgehaltes des Serums; dagegen ergab das Verhalten des Blutes des Kranken gegenüber dem Serum wichtige Anhaltspunkte: trat nämlich Agglutination auf, so erfolgte eine mehr oder weniger starke Serumkrankheit, die ausblieb, wenn eine Agglutination fehlte. Eine vorherige Blutuntersuchung (die in ähnlicher Weise bei Diphterie- Tetanus- und Scharlach-Serum vor sich geht) läßt, seiner Meinung nach, allem Anschein nach die Serumkrankheit vermeiden.

Hunt gegenüber haben Park und Throne (1906), Coca, Comby (1926) betont, daß nach Benutzung des gereinigten und konzentrierten Serums die Häufigkeit der Serumkrankheit abnahm. Sicher ist jedenfalls, daß das Globulin des Serums, besonders das Euglobulin, Tiere besser sensibilisiert als das Albumin (Doerr), und daher ist es wahrscheinlich, daß den verschiedenen Eiweißen im Serum eine verschiedene Wirkung auf die Häufigkeit der Serumkrankheit zukommt. Frisches Serum macht bekanntlich besonders leicht Serumkrankheit, während ältere Sera allgemein bessere Verträglichkeit zeigen, da das Serum, wenn es altert, zunächst trübe wird und es zu spontaner Ausfällung von Stoffen kommt, die z. T. aus lipoidhaltigem Euglobulin bestehen. Löffler machte 1903 auf dem internationalen Kongreß in Brüssel Mitteilung von einer Enquête unter allen deutschen Ärzten, die die völlige Unschädlichkeit der

Nebenwirkungen des Di-Serums erweist. Ein schwerer Verlauf der Serumkrankheit wird nur in den seltensten Fällen beobachtet, er ist nicht auf Reinjizierte beschränkt, sondern kann auch bei erstmalig Injizierten sich ereignen. Todesfälle, die unzweifelhaft der Serumkrankheit zur Last zu legen sind, wurden in Deutschland nach einer Zusammenstellung von Gaffky nur 2 beobachtet. Trotzdem ist die Serumkrankheit mit zuvielen mehr oder weniger großen Unannehmlichkeiten für Arzt und Patienten verbunden, als daß nicht alles versucht wurde, die Serumkrankheit zu vermeiden. Eine Verbesserung und Vervollkommnung der Heilseren in dieser Hinsicht soll das „eiweißarme (5 % Eiweiß)" konzentrierte Serum darstellen: bisher stellt nach Schmidt u. a. ein 1000 faches Serum die höchste Wertigkeit für ein eiweißarmes Serum dar. Hildebrandt veröffentlicht 1935 vergleichende Studien zwischen „nativem" und „gereinigtem, eiweißarmen" Serum in Hinsicht auf die Häufigkeit der Serumkrankheit: er fand bei 82 Gesamtfällen, die mit Nativserum behandelt wurden, in 28 % Serumkrankheit, bei 82 Gesamtfällen, in denen eiweißarmes Serum appliziert wurde, nur 20,7 % Häufigkeit und betont, daß er in der Gruppe mit gereinigt-eiweißarmem Serum in 15,4 % mehr Fälle mit leichten Verlaufsformen gehabt habe. Auch Kleinschmidt sah bei vergleichenden Untersuchungen an seiner Klinik (Stolpmann) eine Verminderung der Serumkrankheit und zwar um die Hälfte (statt 17,7 % nur noch 8,9 %). Die Beobachtungen Catels, daß sich bei Anwendung dieses Serums die Lösung der Membranen verspäte, konnte er an seinem Material nicht bestätigen.

Das „eiweißarme" Serum soll dem „eiweißreichen, konzentrierten" Di-Serum gegenüber nun nach Untersuchungen von Scholz und Demnitz noch den Vorteil haben, daß es schneller resorbiert und somit auch schneller ausgeschieden werde, als viskös-eiweißreiches Serum, da bei intramuskulärer Einspritzung von verschiedenen Seren gleicher Wertigkeit, aber verschiedenem Eiweißgehalt die Resorption umso schneller verläuft, je niedriger der Eiweißgehalt; und zwar steht die Geschwindigkeit der Resorption danach im umgekehrten Verhältnis zum Eiweißgehalt der Sera (Hetsch und Bieling). Nach Scholz ist der Unterschied im Antitoxingehalt der untersuchten Kaninchensera am deutlichsten 48 Stunden nach der Injektion, indem die Tiere, die das eiweißarme Serum bekommen hatten, einen doppelt so hohen Antitoxinwert zeigten, wie die mit hochkonzentriertem Serum behandelten Tiere. Ein Zeichen für schnellere Resorption, schnelleres Hineingelangen und das Kreisen der Antitoxine und damit für die Wirkung des Serums ist die Abheilung des lokalen Prozesses, bezw. erst einmal die Einschränkung weiterer Ausbreitungstendenz dieses Pro-

zesses, die früher zu sehen sein müßte bei Verwendung des eiweißarmen Serums. Die Hauptwirkung des Diphtherie-Serums allgemein ist darin zu suchen, daß es, frühzeitig injiziert, die Ausbildung schwerer Intoxikationserscheinungen verhindert durch Bindung des Sekretionsproduktes der Di-Bazillen (Jochmann). Ein Serum nun, daß schneller als ein anderes gleichen Antitoxingehaltes resorbiert wird, dessen Gehalt an Antitoxin früher frei wird und bei dem die Antitoxine nach der Resorption gleich in größeren Mengen kreisen, könnte wohl auch die Komplikationen der Diphtherie weitgehend einschränken. Nach Kleinschmidt steht außer Zweifel (Tierexperimente), daß die Entstehung der postdiphtherischen Lähmungen schon in die ersten Krankheitstage gehört; Kleinschmidt meint, daß man das gleiche auch von der Erkrankung des Herzens annehmen darf.

Wir können hier einige vergleichende Erfahrungen mitteilen, die wir bei der Verwendung der „eiweißreichen" und andererseits der „eiweißarmen" Seren in den Jahren 1934 bis Januar 1936 machten. Wir verwendeten in der Medizinischen Universitätsklinik Halle an dem Krankenmaterial dieser Zeit bei einwandfreien Diphtherie-Fällen z. T. „eiweißreiches, konzentriertes", z. T. „eiweißarmes, konzentriertes" Serum von gleicher Wertigkeit (1000fach). Bisher stellt nach Schmidt u. a. ein 1000faches Serum die Höchstgrenze der Wertigkeit für ein eiweißarmes Serum dar. Wir hielten uns bei der Dosierung der Seren an die heute wohl allgemein übliche Dosis von 500 I. E. pro kg. in leichteren Fällen, und 1000 I. E. pro kg in mittelschweren und schweren Fällen; nur in einem Fall gingen wir über insgesamt 20000 I. E. hinaus. Besonders französische und dänische Forscher fordern zwar ganz „enorme Dosen" und wollen nicht nur 50000, 100000, sondern selbst 4 — 500000 Antitoxineinheiten gegeben wissen, doch haben sich diese hohen Dosen in Deutschland nicht einbürgern können, sie scheitern einmal an dem hohen Preis (100000 Antitoxineinheiten = 100 — 200 Mk), zum anderen halten viele Autoren wie Schick, Rietschel u. a. diese Dosen nicht nur nicht für notwendig, sondern auch durch die große Serummenge (selbst bei konzentrierten Seren) nicht für ungefährlich; auch v. Mettenheim, der selbst früher 50 — 60000 Antitoxineinheiten halb intravenös, halb intramuskulär anwandte, wendet diese hohen Dosen nicht mehr an, da für diese Überdosierung eine theoretische Begründung fehlt, und legt vielmehr auf eine möglichst frühzeitige Injektion besonderen Wert; eine an späteren Tagen gegebene, erhöhte Serumdosis kann, wie Grunke, Brugsch u. a. zeigten, den Zeitverlust nicht mehr einholen. Nur einmal wiederholten wir die Einspritzung am folgenden Tage und zwar intravenös, sonst applizier-

ten wir das Heilserum stets intramuskulär. Während wir anfangs ungefähr jeden dritten Fall „eiweißarm" behandelten, spritzten wir späterhin fast regelmäßig einen um den anderen Fall „eiweißarm". Dazu kamen im Jahre 1935 einige Diphtherie-Patienten, die früher schon einmal mit Serum behandelt waren und die wir deshalb mit eiweißarmem Serum zu heilen versuchten.

Wir richteten unsere Aufmerksamkeit bei dem Vergleich der Wirkung beider Seren auf folgende Punkte:

Häufigkeit der Serumkrankheit,
Auftreten von Komplikationen,
Zeitpunkt des Verschwindens der Beläge.

Folgende Tabellen geben einen kurzen Überblick über den Ausfall des Vergleiches.

Tabelle I.

Krankheitstag bei Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	später	Sa:	
Fälle mit konzentr. eiweiß-	10	12	22	17	15	6	3	1	1	3	2	92	(1934)
reichem Serum	7	6	11	14	3	4	1	—	1	—	1	48	(1935)
dabei Serum-	1	3	4	2	2	—	—	—	—	—	—	12	
Krankheit	1	—	3	1	1	1	1	—	—	—	—	8	
Komplikationen	2	2	2	4	4	4	1	—	—	2	1	22	
	3	1	3	3	2	2	—	—	—	—	—	24	
Todesfälle 1934 u. 1935	—	2	2	4	1	1	—	—	1	1	—	12	

140 Fälle: in 20 Fällen oder 14,285 % Serumkrankheit
in 36 Fällen oder 25,71 % Komplikationen = 12 Todesfälle

Tabelle II.

Krankheitstag bei Injektion	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	später	Sa:
Fälle mit konzentr. eiweiß-	5	—	8	6	4	3	1	—	—	—	1	28
armem Serum	5	7	16	18	8	3	5	1	—	2	1	66
dabei Serum-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Krankheit	1	2	3	—	—	—	—	—	—	—	—	6
Komplikationen	—	—	2	2	—	2	—	—	—	—	—	6
	1	—	6	5	3	1	2	—	—	1	—	19
Todesfälle 1934 u. 1935	—	—	3	1	1	3	1	—	—	1	—	10

94 Fälle: in 6 Fällen oder 6,38 % Serumkrankheit
in 25 Fällen oder 26,59 % Komplikationen = 10 Todesfälle

Wie die Tabellen zeigen, die einen Überblick bieten über die Gesamtzahl der mit „eiweißreichem" bezw. „eiweißarmem" Diphtherieserum behandelten Erkrankungen, die Häufigkeit der Serumkrankheit und die Anzahl der Komplikationen, ist in unserem Material eine deutliche Abnahme der Serumkrankheit feststellbar in denjenigen Fällen, in denen „eiweißarmes" Serum Verwendung fand. Das Fehlen eines Falles von Serumkrankheit im Jahre 1934 bei Verwendung letzterer Serumart kann man nicht gut absolut werten; die Zahl von 28 Beobachtungsfällen ist sehr klein; außerdem starben im Jahre 1934 unverhältnismäßig mehr als im Jahre 1935, da die Zahl toxischer, schnell verlaufender Fälle sehr groß war. — Die Jahre 1933 und 1934 standen im Zeichen einer außerordentlichen Zunahme der Diphtherie-Morbidität, die sich aber nicht gleichmäßig über das ganze deutsche Reich verteilte. Eine besonders hohe Erkrankungshäufigkeit hatten in diesen Jahren Ostpreußen und die Regierungsbezirke Oppeln, Breslau, Magdeburg und Merseburg. — Im Jahre 1935 finden wir unter 66 Beobachtungsfällen 6 solche mit Erscheinungen einer Serumkrankheit; von diesen 6 Fällen waren 4 früher schon einmal mit Serum behandelt worden. Das durchschnittliche Auftreten der Erscheinungen lag zeitlich zwischen dem 7. — 9. Tage nach der Injektion. Die Erscheinungen waren durchweg nicht schwerer Natur, auch nicht in den 4 Fällen, in denen es sich um eine Reinjektion handelte. Es stellten sich zuerst stark juckende, gerötete Hautpartien mit zeitweiliger Quaddelbildung ein; die urtikariellen Veränderungen der Haut breiteten sich über den ganzen Körper aus, der Kranke sah gedunsen — verschwollen aus, es bestand Fieber, und einige Lymphknoten schwollen an, stärkere Gelenkbeschwerden wurden nicht geklagt. In einigen Fällen blaßte die Urticaria schnell ab, um sich in Schüben zu wiederholen, in anderen Fällen blieben die Hautsymptome der Serumkrankheit fast 3 Tage lang in gleicher Stärke bestehen. Nach 3—4 Tagen war stets die Serumkrankheit abgeklungen. Die Behandlung war eine rein symptomatische: wir machten Betupfungen der juckenden Hautpartien mit Mentholspiritus, gaben Adrenalin 0,2—0,5 ccm der 1 ‰ Lösung subkutan in 2—4 stündlichen Abständen und Kalk in Tabletten per os und als Calcium Sandoz intravenös. Unter insgesamt 94 eiweißarm-gespritzten Fällen fanden wir 6 solche mit Serumkrankheit oder 6,38 % gegenüber 20 Fällen oder 14,28 % unter zusammen 140 eiweißreichbehandelten.

Also unverkennbar ist eine Überlegenheit des „eiweißarmen" Serums in Hinsicht auf die Häufigkeit der Serumkrankheit festzustellen. Damit können wir die Untersuchungen Stolpmanns bestätigen, der eine Verminderung um die Hälfte (statt 17,7 % nur noch

8,9 % Serumexantheme) konstatieren konnte, wenn er „eiweißarmes" Serum applizierte. Die Serumkrankheit ist zwar eine unangenehme, aber erwiesenermaßen harmlose Begleiterscheinung jeder Serumtherapie, doch gibt es immer noch Ärzte, die aus Furcht vor dieser Komplikation, wenn auch nicht gerade Abstand nehmen von der Schutzserumtherapie — die Gefahr einer Serumkrankheit ist kein Grund für Nichtanwenden des Serums (Otto) —, so doch zu kleine Dosen injizieren, um ja nicht eine Serumkrankheit oder gar Anaphylaxie zu erleben. In dem „eiweißarmen" 5 % Diphtherie-Schutzserum besitzen wir, wie wir oben zeigten, eine Serumart, die diese Komplikationen in ihrer Häufigkeit herabsetzt, und, wie Hildebrandt sah, diese in leichterer Form verlaufen läßt, sollte sie einmal dabei auftreten. Die Gefahr der Anaphylaxie ist ja heute schon dadurch sehr vermindert, als man heute allgemein vor Einverleibung der Hauptdosis eine kleine Serummenge „vorspritzt" (Neufeld, Haendel); diese ist geeignet, den anaphylaktischen Shok zu verhüten, wenn auch Ausnahmen bei intravenöser Injektion vorkommen. W. Schulz sah sogar in einigen Fällen, die trotz aller Vorsichtsmaßregeln mit nicht unerheblichen biologischen Shokwirkungen reagierten, einen günstigen Einfluß auf den örtlichen Diphtherieprozeß, insofern, als nach einem kurzen Intervall eine rasche Demarkation an den diphtherisch-erkrankten Schleimhautpartien Platz griff, woraus er schloß, daß im vorgerückten Stadium der Diphtherie weniger die antitoxische, als die allergisierende Wirkung des Serums von Bedeutung wurde. Tuft empfiehlt im Falle der Notwendigkeit einer Injektion von Heilserum bei gegen Pferdeeiweiß empfindlichen Individuen so vorzugehen, daß man sukzessiv steigernde Injektionen von 0,05—0,1—1,0 ccm Serum in halb- bis einstündigen Abständen geben soll und evtl. prophylaktisch Adrenalin oder Ephetonin einverleibt; ein Weg, der in ähnlicher Weise auch bei der intracutanen Injektion von Serum einzuschlagen sei.

Das „eiweißarme, konzentrierte" Serum soll nun aber noch den Vorteil haben, daß es infolge seines geringeren Eiweißgehaltes (5—7 %) schon gegenüber dem „Nativserum" (7—9 %) schneller zur Resorption kommt, was Scholz und Demnitz im Tierversuch am Antitoxinspiegel im Blut nachweisen konnten. Die Serumwerke von Behring glauben eine raschere und intensivere Wirkung infolge der schnelleren Resorption des eiweißarmen Serums versprechen zu können. Wie wir schon früher andeuteten, könnte dann wohl bei einigermaßen frühzeitiger Applikation des „eiweißarmen" Serums die Zahl der späteren Komplikationen, die durch Bindung des Diphtherietoxins an die Organe in den ersten Tagen bedingt sind,

geringer sein als bei Verwendung einer anderen Serumart, also auch des „eiweißreichen" Serums.

Hier zeigen nun obige Tabellen, daß nach den von uns gemachten Beobachtungen die Zahl der Komplikationen (meist Myokardschädigungen, Gaumensegelparesen, Extremitätenlähmungen) prozentual gesehen keine geringere ist als bei Applikation des konzentrierten eiweißreichen Serums. Unter 140 „eiweißreich" behandelten Fällen traten bei 36 oder in 25,71 % eine oder mehrere obig bezeichneter Komplikationen auf, abgesehen von den ja gesondert angegebenen Serum-Krankheitsfällen; dabei sehen wir:

16 mal Myokardschädigungen
11 mal Gaumensegelparesen
6 mal Lähmungen an den Extremitäten
5 mal Schädigungen an den Nieren
4 mal Otitiden eitriger Art mit Mastoiditis.

Während unter 94 „eiweißarm" behandelten in 25 Fällen oder in 26,59 % Komplikationen eintraten, darunter:

16 mal Myokardschädigungen
2 mal Gaumensegelparesen
2 mal Beinparesen, 1 mal Akkomodationslähmung
2 mal Beteiligung der Nieren
4 mal Otitiden mit Mastoiditis

Über das Auftreten von Komplikationen im Verlaufe der Diphtherie läßt sich kurz folgendes sagen: Im Gegensatz zur fast allseitig anerkannten lokalen Beeinflussung der Diphthericerkrankung durch das Heilserum wird ziemlich allgemein über das Fortbestehen relativ häufiger Störungen seitens des Herz- und Zirkulationssystems, sowie des Nervensystems geklagt. Da speziell die postdiphtherische Lähmung im Tierversuch sehr gut nachzuahmen ist, kommt man dem Verständnis dieser Verhältnisse vielleicht durch die Ergebnisse der Tierversuche näher. Römer und Viereck konnten zeigen, daß bei Verwendung eines bestimmten Giftes Meerschweinchen 24 Stunden nach der Vergiftung mit Heilserum behandelt, nach 19—20 Tagen an zuerst örtlicher, dann allgemein werdender Lähmung erkranken und unter Umständen zugrunde gehen; die mit gleicher Giftdosis gespritzten, aber unbehandelt gebliebenen Kontrolltiere starben dagegen schon frühzeitig nach ca. 6 Tagen an akuter Vergiftung. Die an sich also tödliche Vergiftung ist also durch das Diphtherieserum zu einer nicht mehr tödlichen, aber von Lähmung gefolgten Vergiftung abgeschwächt worden. Dabei bestehen aber klarabsehbare Beziehungen zur Serumquantität und, nach Untersuchungen von

Rolleston, die ein sehr umfangreiches Material (1500 Fälle mit 355 Lähmungen) betreffen, auch deutliche Abhängigkeiten vom Zeitpunkt der Heilserumeinspritzung.

Es liegt nahe, die Beziehungen der Herzaffektionen zur Serumtherapie ganz allgemein ähnlich zu beurteilen, wie man es bei der Polyneuritis getan hat. „Der Tod wird zwar häufig abgewendet, aber es folgt die Herzaffektion". Diese ist dann, wie Baginsky sich ausdrückt, „der überlebende Beweis für die Heilwirkung des Serums", weil diese so schwer erkrankten Patienten unter anderen Verhältnissen gestorben wären und nun mit einer Herzläsion, die vielleicht auch noch wieder nach einiger Zeit zum Ausgleich gelangt, davongekommen sind. Dorner bringt Zahlen, die durchaus für letztere Auffassung sprechen. In der Vorserumzeit (1880—89) gingen in Leipzig 75 % der überhaupt an Diphtherie-Gestorbenen unter den Erscheinungen des primären Herztodes zugrunde, in der Epidemie 1914/16 nurmehr 49 %, dafür starben jetzt 32 % an Stelle von 17 % unter den Erscheinungen des sekundären Herztodes.

Es ist nicht zuviel gesagt, wenn man behauptet, daß bei den Fällen, in denen Schädigungen des Herzens in den Vordergrund treten (maligne Diphtherie), von dem Zustand des Herzens, insbesondere in den ersten Wochen der Diphtherie die Frage über Leben und Tod des Patienten entschieden wird. Selbstverständlich spielt auch die Verfassung des Gefäßsystems eine wichtige Rolle, und bei Diphtherie kommen gelegentlich auch Todesfälle infolge Vasomotorenkollaps vor, wobei anscheinend die Schädigung der Nebennieren eine bedeutsame Rolle spielt. Aber wir haben durch eingehende Untersuchungen der letzten Jahre gelernt, daß sich die entscheidensten Störungen in der Mehrzahl der Fälle, in denen überhaupt das Herz- und Kreislaufsystem für den Tod verantwortlich gemacht werden muß, im Herzen selbst abspielen. Für die Mehrzahl der Kranken muß bezweifelt werden, daß eine Gefäßlähmung bei den mit Herzkomplikationen einhergehenden Fällen von Diphtherie entscheidend ins Gewicht fällt, denn Grunke hat zeigen können, daß selbst bei schwersten Diphtherien die zirkulierende Blutmenge normal, mitunter sogar eher erhöht, seltener aber erniedrigt gefunden wird. Entwickelt sich nun aber im Laufe der Diphtherie eine schwere Schädigung des Myokards, so kann die Aufrechterhaltung des Kreislaufs noch weiterhin dadurch ungünstig beeinflußt werden, daß zu der bereits bestehenden toxischen Myokardschädigung erhebliche Rhythmusstörungen hinzutreten oder daß das physiologische Zusammenarbeiten zwischen Herzvorhöfen- und Kammern gestört ist. Wir können annehmen, daß in Fällen von Maligner Diphtherie, wo das Herz schwerstens toxisch gefährdet ist, eine be-

sondere Affinität dieses Gewebes für das Diphtheriegift vorliegt, es scheint sich dabei um ein unterschiedsloses Befallensein des Myokards und des spezifischen Systems zu handeln.

Die Beteiligung der Nieren, die gewöhnlich umso schwerer ist, je ernster die Gesamterkrankung zu bewerten ist, bietet der Serumbehandlung gegenüber keine Besonderheiten. Heilt die Diphtherie, so heilt meist auch die Nierenerkrankung völlig aus.

Die meisten Komplikationen finden sich bei beiden von uns verwendeten Sera in den Fällen, die zwischen 3.—6. Tage behandelt wurden, da sie zu dieser Zeit erstmalig unserer Therapie zugänglich waren. Die Zahl der Fälle, die, obgleich sie mit einem der von uns während der Beobachtungszeit angewandten Sera therapeutisch angegangen wurden, letal verliefen, ist prozentual ungefähr gleich groß. Das „eiweißarme" Serum hat hier also nicht irgendwie günstiger wirken können, obgleich eine intensivere Wirkung infolge der schnelleren Resorption zu erwarten stand.

Von den „eiweißreich" gespritzten Krankheitsfällen starben: 2 an Myokarditis diphtherica, die am zweiten Tage schon das Serum appliziert erhielten (schwertoxische Fälle); 3 Patienten, die erst am Tage in die Klinik kamen und sofort Serum injiziert bekamen; 2 Kranke, der Behandlung am 9. bezw. 10. Tage zugeführt — die Aussicht auf erfolgreiches Abwenden der Myokarditis als häufigster Todesursache ist ja bei derartig Spätbehandelten immer sehr gering, soweit der Krankheitsprozeß einigermaßen schwer ist. — 5 Patienten erlagen der Krankheit durch Herzkomplikationen — sie waren zwischen dem 3.—6. Tage gespritzt worden und boten nur einen geringen Rachen- bzw. Kehlkopfbefund.

Bei den „eiweißarm" Gespritzten ein ähnliches Bild: es verliefen letal: 1 Spätfall, am 10. Tage der Behandlung zugänglich; 3 Fälle am 3. Tage Serum injiziert; 3 Fälle, am 6. Tage gespritzt; die übrigen wurden am 4. oder 5. oder 7. Tage mit Serum behandelt.

In der Zeit von Januar 1934 bis Januar 1936 also verloren wir keinen Diphtherie-Patienten, der am 1. Tage in unsere Behandlung trat und so frühzeitig Di-Heilserum erhielt. Die meisten Todesfälle verzeichnen wir am 3. oder 4. und 6. Tage, ein Beweis dafür, daß in einigermaßen schweren Fällen wir dann zu spät mit der Heilserumbehandlung kommen mußten, wenn im Organismus des Diphtheriekranken das Gift Zeit hatte, sich an die Zellen fest zu binden. Daraus hat sich schon seit langem als Hauptforderung für eine erfolgreiche Serumbehandlung die möglichst frühzeitige Injektion ergeben, eine Forderung, deren Richtigkeit durch die Erfolgstatistiken der früheren Jahre in überzeugender Weise erwiesen werden konnte.

So verloren Deicher und Agulnik von den schweren Diphtherien, die am 1. Krankheitstag eingeliefert wurden, keinen einzigen, während von den am 2. Tag eingelieferten trotz Verwendung großer Serumgaben, bereits 16,3 % ad exitum kamen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Bie; auch Brugsch und Grunke konnten gegenüber der 100 % igen Heilung bei Behandlung am 1. Krankheitstag eine solche nur mehr von 81,5 % bei den am 2. Tage behandelten Patienten feststellen — dabei waren die Kranken, die am 1. Tage gespritzt wurden, nicht gerade leicht krank, aber wegen der Behandlung mit Heilserum wurde die Erkrankung nicht mehr schwer. — Ebenso meinen Ramon und Mitarbeiter auf Grund ihres Materials, daß kein Fall von hypertoxischer Diphtherie verloren geht, der innerhalb der ersten 18 Stunden der Serumbehandlung zugeführt wird. Andere Autoren berichten nicht über denselben verläßlichen Erfolg der am 1. Krankheitstage durchgeführten Serumbehandlung (z. B. Frey und Thoenes), jedoch fanden auch sie eine Verschlechterung der Verhältnisse bei den am 2. Tage und später behandelten Patienten entsprechend den zitierten Beobachtungen.

Bei den schließlich infolge von Herzschädigungen (meist mit Beteiligung des Myokards und spezifischen Systems und daher mit Rhythmusstörungen) letal verlaufenen Fällen unserer Berichtszeit ist man wohl zu der Annahme berechtigt, daß die Giftbindung an die zelligen Elemente sehr schnell und leicht vor sich gegangen ist; Gildemeister gelang es nur mit den empfindlichsten Verfahren, zuweilen auch überhaupt nicht, bei schweren Fällen von Diphtherie Spuren von Diphtherie-Toxin im Blute nachzuweisen. Ob die Bindung des Toxins an gewisse Körperzellen die Neutralisation des Giftes durch das Antitoxin, das man mit dem Serum gibt, verhindert, oder ob eine Neutralisation zwar stattfindet, aber damit die Zellschädigung nicht behoben werden kann, ist eine Frage für sich. Es ist bekannt, daß man nach einer gewissen Zeit ein mit Diphtherie-Toxin vergiftetes Meerschweinchen auch mit größten Dosen von Di-Antitoxin nicht mehr retten kann (Scholz und H. Schmidt). F. Meyer äußerte den Gedanken, die neutralisierende Fähigkeit des Antitoxins für bereits zellgebundenes Gift dadurch zu steigern, daß dem Serum eine besondere Zellavidität verliehen würde. Die Behring-Werke haben wegen der Bedeutung, welche ein in neuartiger Weise wirkendes Antitoxin für die gesamte Therapie hätte gewinnen können, ein Diphtherie-Antitoxin vom Pferde hergestellt, mit einem Toxin, das von Diphtheriekulturen mit Zusatz von menschlichem Ascites stammt. Die Erprobung in der Klinik am kranken Menschen hat bei der klinischen Prüfung durch Kleinschmidt

und Friedemann nichts gebracht, was nicht durch das Antitoxin des Serums allein bewirkt werden konnte.

Bekannt ist das Wort Baginsky's, daß nach der Seruminjektion in einer großen Anzahl von Fällen, wenn auch nicht in allen, der Prozeß wie festgebannt ist, zuerst sichtbar am lokalen Herd, den Belägen. Während die Abstoßung der membranösen Beläge in unbehandelten Fällen durchschnittlich 8 Tage dauert, vollzieht sich derselbe Prozeß bei behandelten in durchschnittlich 5 Tagen. Für die erst spät in Behandlung gelangenden Krankheitsfälle kann wohl als sicher gelten, daß hier eine direkte Beeinflussung des Prozesses kaum möglich ist durch unsere Serumgaben, hier besser Antitoxingaben, weder durch „eiweißarme" noch durch „eiweißreiche". Hier wirkt die Injektion vielleicht ähnlich, wie W. Schulz es glaubt, weniger antitoxisch als allergisch. Die natürlichen Abwehrkräfte werden gesteigert, die unspezifische Giftresistenz wird gehoben (Kleinschmidt).

Inwieweit ist nun das „eiweißarme" Schutzserum dem „eiweißreichen" überlegen in Hinsicht auf die Schnelligkeit der Abstoßung der Beläge?

Betrachten wir die Tabelle III hierzu.

Tabelle III.

Tag der Abstoßung	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	später	ferner
Eiweißreich	6	14	20	16	11	9	2	4	5 (1934)	1 † 3. Tag p. S.
	4	6	10	9	3	4	2	2	4 (1935)	2 † 6. Tag p. S.
										1 † 8. Tag p. S.
										1 ohne Belag
										3 † 2. u. 4. Tag
										1 Kehlkopf-Di
Eiweißarm	1	5	6	5	5	2	—	1	— (1934)	1 † 3. Tag cerebral
	10	12	12	10	7	3	4	—	4 (1935)	1 † 1. Tag p. S.
										2. Tag p. S.
										5. Tag p. S.
										10. Tag p. S.
										1 † am Tage d. S.
										1 † Tbc. Mening.

Wir können der Tabelle entnehmen, daß bei Verwendung von „eiweißreichem" Serum zumeist die Reinigung des Rachens und der Nase von Belägen zwischen dem 4. — 7. Tag post injektionem zu verzeichnen ist; in 84 von 140 Krankheitsfällen tritt in diesem Zeitraum das Verschwinden der Lokalerscheinungen auf. Die 10 Pa-

tienten, bei denen eine frühere Abheilung des Lokalprozesses zur Beobachtung kam, hatten eine Diphtherieerkrankung leichteren Grades, bei ihnen waren die Beläge nicht sehr ausgedehnt, zusammenhängend und festhaftend — tiefgreifend. Die Serumtherapie wurde bei diesen letzteren Fällen durchschnittlich am 3. Krankheitstage begonnen. In den Fällen, die erst spät mit „eiweißreichem" Diphtherieserum angegangen werden konnten, da sie in Behandlung traten im Höhepunkt der Erkrankung, finden wir, wie Tabelle I zeigte, die meisten Komplikationen (bei Rachendiphtherie mehr Myokarditiden und Paresen, bei Nasen-Diphtherie mehr Otitiden); dies sind aber die Fälle, die erst zwischen dem 8. — 9. Tage nach der Injektion das völlige Abheilen des Lokalprozesses erwiesen.

Aus der Tabelle III geht weiterhin hervor, daß in einigen Erkrankungsfällen sich die Membranen später als am 9. Tage abstießen, daß in anderen der Tod eintrat, ehe man von einer Reinigung der Lokalherde etwas feststellen konnte. Die Veränderungen des Lokalprozesses, wie sie sich bei normal verlaufenden Diphtherie-Erkrankungen nach der Serumgabe als Ausdruck der Besserung des Krankheitsbildes einstellen und die mit fast kritischem Fieberabfall einhergehen, traten bei diesen Fällen, obgleich sie fast ausnahmslos bereits am 2. oder 3. Tage gespritzt wurden, deswegen so spät oder garnicht ein, weil diese von Anbeginn schwertoxisch verliefen. Bei den schließlich tödlich ausgegangenen Erkrankungen wurden die Membranen kurz vor dem Tode hämorrhagisch = schmierig — man nimmt ja heutzutage an, daß solche schnell und toxisch verlaufenden Krankheitsfälle auf Mischinfektionen beruhen (meist mit Streptokokken), weswegen diese von einigen mit Streptokokkenserum, Myosalvarsan u. a. in Kombination mit Diphtherieserum behandelt werden. — Möglicherweise werden durch die Symbiose die Bedingungen der Resorption verbessert und so kommt das Gift schneller in die Lymphdrüsen und in den Kreislauf. Man hat auch täglich wiederholte Leerseruminjektionen gemacht und damit die Letalität an toxischer Diphtherie herabzumindern geglaubt. Die einzigen wirklich eindrucksvollen Ergebnisse wurden jedoch nur bei der kombinierten Behandlung mit Heilserum und Bluttransfusion erzielt (Kleinschmidt). Vielleicht ist der Wirkungsmechanismus ein ähnlicher, wie bei anderen Infektionskrankheiten, wo wir ebenfalls in schweren Fällen von der Bluttransfusion mit Vorteil Gebrauch machen, um eine Leistungssteigerung des Organismus herbeizuführen.

Vergleichen wir mit den Zahlen, die kurz anzeigen, wann zeitlich die Reinigung der Diphtherie-Lokalherde bei Verwendung von „eiweißreichem" Serum beendet ist, die der Gruppe „Eiweißarm". In 71 von 94 Fällen waren auch hier in der Zeit zwischen dem

4. — 7. Tage die Beläge bezw. Membranen abgestoßen. Auch bei Applikation von „eiweißarmem" Serum haben wir einige Fälle leichterer Krankheitsnatur, die schon am 3. Tage post injektionem völlig negativen Lokalbefund boten; daneben auch hier wenige Fälle, die längere Zeit brauchten, ehe der Lokalprozeß abgeheilt genannt werden konnte, — sie wurden erst ungefähr am 6. Krankheitstage der klinischen Behandlung zugeführt. Eine Anzahl Fälle sind auch hier anzuführen, die, obgleich in den ersten Krankheitstagen gespritzt, spät Heilung des sichtbaren Lokalprozesses aufwiesen oder vor Lösung der Membranen starben, fast stets infolge Herzstörungen.

Von einer rascheren und intensiveren Wirkung gegenüber dem „eiweißreichen" Serum konnten wir also bei Verwendung des „eiweißarmen" Serums bei unseren Beobachtungen nichts feststellen. Gleich welche Serumart wir benutzten, in der Mehrzahl der Erkrankungen war vom lokalen Prozeß durchschnittlich ab 5. Tage nichts mehr zu sehen. Vielleicht wird der Vorteil, den das „eiweißarme" Serum haben müßte gegenüber dem „eiweißreichen" infolge seiner schnelleren Resorption, die ja durch Tierversuche erwiesen ist, dadurch gemindert, daß ja bei Anwendung dieser Serumart weniger Eiweiß, dem von einigen Autoren eine Wirksamkeit bei der Heilung zugesprochen wird, injiziert wird. Glauben doch Toepfer und Hottinger in Übereinstimmung mit der praktischen Erfahrung vieler Ärzte neben dem Antitoxingehalt der ergotropen (v. Goer) unspezifischen Wirkung der Eiweißsubstanzen im Pferdeblut für die Heilungsvorschläge bei Diphtherie eine wichtige Rolle zuschreiben zu dürfen. In der Therapie werden ja heute die Proteinkörper und alle anderen Stoffe und Energieformen, mit denen sich ähnliche Erscheinungen erzielen lassen, nicht mehr so sehr als „Heilmittel" wie — man könnte sagen — als biologische Instrumente betrachtet, mit denen man in den zum größten Teil noch unbekannten Reaktionsablauf im Körper einzugreifen und ihn nach Regeln der Erfahrung umzustimmen vermag. Bei experimentellen Prüfungen des Verhaltens der Zellen selbst gegenüber der Protein- und Reizkörpereinwirkung stellte u. a. Seiffert in vitro die Steigerung der Phagozytose durch Proteine fest. Versuche einer direkten Reizwirkung auf Bakterien schlugen fehl. Durch die Aufnahme des Proteins wird nun nach der Auffassung Seifferts einerseits die Zelle in einen Erregungszustand versetzt, der sich in einer Reizung der jeweiligen Zellfunktion äußert; andererseits wird die Zelle unter neue kolloidchemische Bedingungen gestellt, die der entzündlich gesteigerten Durchlässigkeit entgegenarbeiten. Zellkomplexe oder Organe, die sich im Zustande entzündlicher Reizung oder gesteigerter Funktion befinden, (also auch zur Phagozytose bestimmte Zellen und zur Bil-

dung dieser Zellen geeignete Gebiete) werden bei geeigneter Dosierung der Reize zu erhöhter Tätigkeit angeregt, wie sie zum Ausdruck kommt in einer verstärkten Entzündung oder erhöhten zellspezifischen Funktion (Sekretion von Inkreten und Exkreten, Bildung von Antikörpern u. a. m.).

Es wäre demnach sehr leicht möglich und einzusehen, daß der Vorteil des „eiweißarmen" Serums — die schnellere Resorption infolge des geringeren Eiweißgehaltes gegenüber dem „eiweißreichen" Serum — vollauf bei Verwendung von eiweißreichem Serum durch die nicht zu unterschätzende Proteinkörperwirkung, die in letzter Serumart wieder größer ist, aufgewogen wird; so könnte es kommen, daß die Wirkung auf den Krankheitsprozeß im Endeffekt bei beiden Serumarten eine gleiche ist.

Zusammenfassung.

Zunächst wurde kurz einleitend eingegangen auf die heutigen Anschauungen über den Wert des Diphtherieserums als spezifischen Heilmittels; sodann wurde einführend Einiges über die heute gebräuchlichen Serumarten und deren Wirkungswert gesagt. Endlich wurden unsere Erfahrungen mit „eiweißreichen" und eiweißarmen" Diphtherieserum vergleichsweise mitgeteilt.

Während der Beobachtungszeit (1934 — Januar 1935) konnten wir bei Verwendung von „eiweißarmem" Serum eine Überlegenheit dieser Serumart gegenüber dem „eiweißreichen" Serum in Hinsicht auf die Häufigkeit des Auftretens der Serumkrankheit konstatieren.

6,38 % Serumkrankheitsfälle bei „eiweißarmem" Serum, 14,28 % Serumkrankheitsfälle bei „eiweißreichem" Serum. Wir konnten also die Beobachtungen Stolpmanns und Hildebrandts bestätigen. Wir haben im „eiweißarmen" Serum ein Mittel zur Minderung der zwar fast stets harmlosen, aber unangenehmen Serumkrankheit. Daß das „eiweißarme" Serum durch schnellere Resorption (hoher Eiweißgehalt verzögert die Resorption, weswegen „eiweißreiches" Serum langsam resorbiert wird: Tierversuche von Scholz und Demnitz) gegenüber dem „eiweißreichen" Serum irgendwelche Vorteile hat, konnten wir nicht feststellen, wie wir allerdings, — ebensowenig wie Stolpmann-Catels Behauptung, daß die Ablösung der Beläge bei Anwendung des „eiweißarmen" Serums verzögert werde, an unserem Beobachtungsmaterial bestätigt fanden, d. h. der Heilerfolg war nicht unterscheidbar.

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich nicht verfehlen, dem stellvertretenden Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Halle, Herrn Doz. Dr. Grunke, meinen besonderen Dank auszusprechen für die Überlassung des Themas und die freundliche Beratung bei der Anfertigung der Arbeit.

Literatur.

Rietschel: Münch. med. Wo. 1933, Nr. 49. S. 1927.

Th. Brugsch: Lehrbuch der Inneren Medizin Bd. I. 1932. S. 394 ff.

Kleinschmidt: Dtsch. Med. Wo. 1934. S. 779 — 781.

Jochmann-Hegler: 1922 Die Infektionskrankheiten usw. S. 410 — 415. Ders. S. 805 — 812.

Klimenko: Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforschung. Bd. 2. 1914. S. 487.

v. Bormann: Kli. Wo. 1934. S. 1589.
— Münchn. Med. Wo. 1934. S. 1455.

H. Schmidt: in Gundel: Die ansteckenden Krankheiten und ihre Bekämpfung, Epidemiologie 1935. S. 572 — 580.

Bruzello: Ztbl. f. Chirurgie 1934. S. 1970 — 1976.

Th. Brugsch u. W. Grunke: Med. Klin. 1930. Nr. 14.

Grunke: Z. f. klin. Med. 1932. 115_{546} 120_{40}.

Hildebrandt: Klin. Wo. 1935. Nr. 44. S. 1563.

Stolpmann zit. bei Kleinschmidt: Münchn. Med. Wo. 1935. Nr. 29. S. 1147.

W. Schulz: Münchn. med. Wo. 1934. S. 567.

W. Look: Diss. Berlin 25. April 1934. Klin. Beitrag z. Theorie d. Diphtherie-Serumwirkung.

W. Scholz und H. Schmidt: Klin. Wo. 1934. Bd. II. S. 1084—1086.

H. Schmidt: Die heutigen Methoden der Diphtherie-Bekämpfung. Institut f. Experim. Therapie. E. v. Behring.

Scholz u. Demnitz: Klin. Wo. Jg. 11. Nr. 14. S. 588 — 590.

Catel: Mo. Schr. d. Kd. Hlk. Bd. 62, S. 72. Ref. nach Medizin. Welt. 1929 Nr. 10.

Szilvasi: Können Serumkrankheiten vermieden werden? Wien. Med. Wo. Nr. 24 u. 26. 1931.

Tuft: Serum sensib. after toxin-antitoxin. A. clinical med. laboratory study. J. Allergie 3. 235 — 46. 1932. Ref. Kongreß Zentralbl. Bd. 68: S. 184.

Eiselsberg-Siegl: Wien. Klin. Wo. 1932. Nr. 23.

Hottinger: Klin. Wo. 1934. Bd. II. 1410.

Römer-Viereck: Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. 1913. Bd. II.

Wolff-Eisner: Handb. d. Experim., Serum- und Chemotherapie. 1926. 2. Aufl. S. 196 ff. u. 123 ff.

Hetsch und Bieling: Arb. Staatsminist. experim. Therapie Frankfurt/M. H_{21}.

Dorner: Klinische Studien zur Pathologie der Diphtherie auf Grund d. Erfahrungen bei der Di-Epidemie in Leipzig 1914 — 16. Jena 1918.

Seiffert: Münchn. Med. Wo. 1922/23; D. Med. Wo. $1922./_{33}$.

Lebenslauf.

Ich bin am 21. Oktober 1911 zu Jüterbog als zweiter Sohn des jetzigen Majors a. d. H. Künstler geboren. Meine Vorschulbildung genoß ich in Jüterbog an der dortigen Schillerschule; später besuchte ich das humanistische Gymnasium zu Halle a. S., wohin meine Eltern nach dem Kriege übersiedelten. Im April 1930 bezog ich die Universität Halle, um mich dem Studium der Medizin zu widmen. Am 3. August 1932 bestand ich vor dem Prüfungsausschuß zu Halle a. S. das medizinische Vorexamen. Da die wirtschaftliche Lage meiner Eltern ein auswärtiges Studium unmöglich machte, hörte ich auch die klinischen Fächer an der Universität Halle. Mitte September 1935 meldete ich mich zu der in dieser Zeit beginnenden Prüfungsperiode zum Staatsexamen. Am 23. November 1935 bestand ich mein Staatsexamen; am 15. Dezember 1935 begann ich mein Medizinalpraktikantenjahr an der Medizinischen Universitätsklinik Halle.